

**Ю.А. Лерхендорф¹, Ю.В. Скворцова¹, Д.Н. Балашов¹,
В.М. Делягин¹, А.А. Демушкина²**

¹ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва

² Российская детская клиническая больница, Москва

Неинфекционная патология легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

В статье описаны частота и проявления неинфекционных легочных осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, которые встречаются у подавляющего большинства реципиентов и классифицируются как ранние (в первые 100 дней после трансплантации) и поздние. Ранние неинфекционные осложнения: мукозит, отек легких, диффузное кровоизлияние в легкое и др. И в ранние, и в поздние сроки после трансплантации могут развиться синдром идиопатической пневмонии, реакция трансплантат против хозяина. Среди поздних осложнений: облитерирующий бронхолит, веноокклюзивная болезнь, пневмофиброз.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети, легкие, осложнения, неинфекционные.

Контактная информация: Делягин Василий Михайлович, д-р мед. наук.

E-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2013

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – жизненно необходимый этап лечения многих заболеваний. Ежегодно в мире совершается 60 000 таких операций, из них до 17% – у детей [1, 2]. Легочные осложнения у детей после аллогенной ТГСК встречаются в 35% случаев, в 14% случаев они приводят к летальным исходам [3]. Поражения легких проявляются на ранних (условно до 100-го дня) и поздних (после 100-го дня) сроках после ТГСК,

бывают инфекционного и неинфекционного генеза.

Ранние неинфекционные поражения :

▶ эндотелиальное повреждение (синдром повышенной капиллярной проницаемости, отек легких, респираторный дистресс-синдром, синдром острого посттрансфузионного повреждения легких, диффузные альвеолярные геморрагии);

▶ синдром идиопатической пневмонии (СИП) [4, 5].

Yu.A. LERKHENDORF, Yu.V. SKVORTSOVA, D.N. BALASHOV, V.M. DELYAGIN, A.A. DEMUSHKINA

Non-infectious lung diseases in children after allogenic hematopoietic stem cell transplantation

The authors discuss the prevalence and manifestations of non-infectious lung complications developing after allogenic hematopoietic stem cell transplantation, which are found in the majority of recipients and classified as early (during the first 100 days after transplantation) and late. Early non-infectious complications are mucositis, pulmonary edema, diffuse lung hemorrhage, etc. Both in the early and late post-transplantation periods idiopathic pneumonia syndrome and graft versus host reaction may develop. Late complications include bronchiolitis obliterans, pulmonary veno-occlusive disease, and pulmonary fibrosis.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, children, lungs, complications, noninfectious.

Поздние неинфекционные осложнения: облитерирующий бронхолит (ОБ), облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией (ОБОП), синдром идиопатической пневмонии (СИП) и пневмофиброз [6, 7]. К этой же группе можно отнести хроническую реакцию трансплантат против хозяина (РТПХ), радиационный фиброз, веноокклюзивную болезнь легких, вторичный альвеолярный протеиноз, вторичную малигнизацию [8, 9].

Оценка состояния респираторной системы перед проведением ТГСК позволяет с большей долей вероятности предполагать возникновение легочных осложнений, в том числе потенциально фатальных [10, 11]. В связи с этим важно проводить обследование легких до аллогенной ТГСК пациентам, которые ранее получали терапию потенциально «пневмотоксичными» препаратами. Требуется тщательный сбор анамнеза и обследование органов и систем, а также клиническая оценка состояния дыхательной системы пациента до аллогенной ТГСК по следующему протоколу:

- ▶ рентгенография грудной клетки (в настоящее время заменена КТ легких);
- ▶ электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография;
- ▶ КТ грудной клетки (тонкие срезы, высокое разрешение);
- ▶ функциональные легочные тесты (их выбор зависит от возраста и степени кооперации пациента): спирометрия и исследование общей емкости легких;
- ▶ инфекционный скрининг (мазки из носа, ротоглотки, исследование бронхо-альвеолярного лаважа).

Функциональные легочные тесты позволяют обнаружить как первичное проявление основной болезни (например, инвазивный микоз), так и осложнение основного заболевания (например, инфаркт легкого вследствие серповидно-клеточной анемии – СКА), а также другие вторичные заболевания легких (например, астму) [11].

Рентгенологические исследования и КТ необходимо проводить до начала аблативной химиотерапии и аллогенной ТГСК. Эти исследования эффективны в качестве основных методов диагностики при отеке легких, легочном кровотечении, пневмонии или облитерирующем бронхолите [9, 12, 13].

Основные предтрансплантационные факторы риска легочных осложнений: некоторые (в том числе инфекционные) заболевания, предшествующая химио- и лучевая терапия, оперативное вмешательство в анамнезе, хроническая аспирация и/или гастроэзофагеальный рефлюкс. СКА нередко протекает с острым торакальным синдромом и легочной гипертензией, которые негативно сказываются на состоя-

нии дыхательной системы в посттрансплантационном периоде и могут приводить к инфарктам легкого или другим сочетанным заболеваниям [14, 15].

Тяжелые инфекции нижних дыхательных путей (особенно инвазивное грибковое поражение) повышают риск рецидивирующего течения инфекций и снижения легочной функции после ТГСК. Повышенный риск рецидивирующей грибковой инфекции у пациентов, получающих интенсивную химиотерапию, аналогичную той, которая требуется для проведения кондиционирования перед аллогенной ТГСК [16], требует применения противогрибковых препаратов в профилактических целях [16, 17]. Адекватное назначение противогрибковых препаратов или хирургическая резекция изолированных очагов инфекции расширяет возможности проведения аллогенной ТГСК [18, 19]. Различные химиотерапевтические препараты, в том числе блеомицин, бусульфид и циклофосфамид, применяющиеся в режиме кондиционирования пациентов при подготовке к ТГСК, обладают токсическим действием на легочную ткань, что приводит к легочным осложнениям, таким как пневмонит и пневмофиброз [20]. Механизм этого процесса не ясен. Можно предположить, что мишенью является эндотелий легочных сосудов. Его поражение приводит к фибробластной метаплазии и интерстициальной болезни легких [21]. Облучение легких и тотальное облучение тела также могут приводить к пневмонитам или пневмофиброзу [22]. Снижение интенсивности режимов кондиционирования способствует уменьшению частоты посттрансплантационных осложнений и положительно сказывается на показателе выживаемости [23].

Поражения легких в раннем посттрансплантационном периоде

Отек легких в посттрансплантационном периоде встречается довольно часто [24, 25], обычно характеризуется быстрым началом, как правило, развивается в первые 2–3 недели после ТГСК. К возможным причинам отека легких относят повышение гидростатического давления вследствие чрезмерной регидратации или перегрузки жидкостью при парентеральном питании; нарушение сердечной функции, связанное с применением антрациклинов; нефротоксичность после применения циклофосфамида и других препаратов [8]. Другие причины повышения капиллярной проницаемости легких: сепсис, облучение в анамнезе, токсическое воздействие химиотерапевтических препаратов, аспирации, переливание продуктов крови и острая РТПХ. Клинически регистрируют одышку, гипоксемию, хрипы при аускультации, повышение массы тела. На рентгенограммах грудной клетки часто

выявляют двусторонние инфильтраты, может наблюдаться выпот в плевральной полости.

Респираторный дистресс-синдром периода приживления трансплантата (5% реципиентов) развивается в первые 14 дней после аллогенной ТГСК, совпадая по времени с приживлением нейтрофилов [7, 26]. Клинические и радиологические признаки соответствуют классическому респираторному дистресс-синдрому. Выявляются диффузный отек и легочные инфильтраты, в ряде случаев – выпот в плевральной полости [27]. Результаты бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) и других инвазивных методов исследования для определения патогенных микроорганизмов отрицательные. Хотя название данного осложнения и время его развития указывают на специфический патологический процесс, не существует биохимических маркеров или патогномоничных гистологических признаков, которые позволили бы отличить это состояние от других форм респираторного дистресс-синдрома непосредственно после проведения аллогенной ТГСК.

Диффузное альвеолярное кровотечение (ДАК) у детей встречается намного реже (5% случаев), чем у взрослых. Причем высокий риск ДАК свойственен реципиентам именно аллогенной ТГСК [28, 29]. Обычно ДАК развивается в течение 30 дней после аллогенной ТГСК и совпадает с восстановлением костного мозга. Особый интерес представляет факт относительной нейтрофилии, по данным БАЛ, несмотря на периферическую лейкопению. Клинически начало часто внезапное, течение носит быстро прогрессирующий характер, с развитием одышки, гипоксемии и появлением хрипов. По данным лабораторных исследований, отмечается резкое снижение концентрации гемоглобина. Характерный признак ДАК – геморрагический компонент промывных вод. Но это не обязательный признак [30]. Таким образом, для постановки или исключения диагноза ДАК необходимы клинические проявления, своевременное проведение БАЛ. Вероятность летального исхода при ДАК среди взрослых пациентов достигает 80%. Краткосрочная выживаемость в детской популяции выше, однако часто отмечают рецидивы с высокой смертностью [29].

Веноокклюзионная болезнь (ВОБ) легких и печени более характерна для детей. Легочная форма представляет собой сочетание легочной гипертензии с одышкой, признаками правосторонней сердечной недостаточности, наличием легочных инфильтратов, по данным рентгенографии грудной клетки [31, 32]. Фиброз интимы мелких вен и венул в легких и/или печени приводит к их частичной или полной окклюзии. Причины частого совместного течения печеночной и легочной форм ВОБ достоверно не известны. Возможно, играют роль сопутствующие ток-

сические и/или генетические факторы [34]. Выявление легочной ВОБ затруднено: во многих описанных в литературе случаях это состояние диагностировали посмертно [35]. В зависимости от состояния пациента к возможным методам обследования относятся эхокардиография, катетеризация сердца и БАЛ (последнее – с целью исключения бессимптомно протекающих инфекций). Методы лечения ВОБ легких немногочисленны. Обсуждается эффективность дефибротида, полидезоксирибонуклеиновой кислоты [34, 35].

Синдром идиопатической пневмонии (СИП), известный как идиопатический интерстициальный пневмонит, встречается у 10–12% взрослых реципиентов аллогенной ТГСК [7, 36]. Истинная частота СИП в педиатрической популяции неизвестна. СИП обычно возникает в интервале от 2–3 до 6–7 недель после ТГСК [25]. Клинические проявления СИП неспецифичны. При проведении функциональных легочных тестов выявляется рестрикция. При рентгенологическом исследовании обнаруживают диффузные и междолевые инфильтраты, утолщение интерстиция, феномен «мутного стекла». Для постановки диагноза СИП результаты БАЛ на все патогенные инфекции должны быть отрицательными. Необходимо также исключить кардиальную дисфункцию, острую почечную недостаточность или ятрогенную перегрузку жидкостью в условиях легочной недостаточности [37]. Открытая биопсия легких обычно не требуется. В некоторых случаях, если состояние пациента позволяет, рассматривается вопрос о трансбронхиальной биопсии. Предполагают, что СИП – результат токсичности миелоаблативного кондиционирования перед аллогенной ТГСК. К возможным причинам развития СИП относят также иммунное повреждение клеток вследствие аллореактивности и недиагностируемые легочные инфекции [38, 39]. Патологоанатомически СИП может быть представлен двумя гистологическими вариантами: интерстициальная пневмония и диффузное альвеолярное поражение. Частота летальных исходов при СИП достигает 87% [40, 41].

Поздние неинфекционные посттрансплантационные осложнения включают широкий спектр состояний, начиная с перечисленных в разделе ранних неинфекционных осложнений и заканчивая облитерирующим бронхолитом (ОБ), облитерирующим бронхолитом с организующейся пневмонией (ОБОП) и посттрансплантационной лимфопролиферативной болезнью (ПТЛБ) [11]. Некоторые исследователи ранее относили ОБ и ОБОП к проявлениям хронической РТПХ с поражением легких [42, 50]. Кроме того, персистирующие пульмонологические симптомы ВОБ и

СИП после аллогенной ТГСК осложняют поздний посттрансплантационный период.

Облитерирующий бронхолит – самое распространенное позднее легочное осложнение ТГСК – проявляется хронической обструкцией нижних дыхательных путей; возникает в 2–14% всех трансплантаций (с гораздо большей частотой – после аллогенной ТГСК, чем после ауто трансплантации); в 2–20% случаев сочетается с признаками хронической РТПХ [43, 44]. Трудно диагностировать ОБ, возникший после аллогенной ТГСК. Симптоматика неспецифична: влажный кашель, затрудненное дыхание, одышка при физической нагрузке. К сожалению, данные симптомы проявляются, когда бронхообструктивные изменения становятся выраженными и необратимыми, приводя к развитию терминальной стадии поражения легких с диффузными участками бронхоэктазов и фиброза [45]. Возможно бессимптомное течение, когда бронхиальная обструкция выявляется при скрининговом определении функции внешнего дыхания (ФВД). В целом до 10% реципиентов аллогенных трансплантатов имеют ОБ и хроническую обструкцию дыхательных путей той или иной степени выраженности [46]. Обструктивные нарушения у детей после аллогенной ТГСК, по данным ФВД, проявляются снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) <80% от нормы и отношения ОФВ1 к форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ) <70% от нормы [47]. У большинства пациентов ОБ диагностируют при выраженном снижении ОФВ1 (на 30–40% от нормы). Изменения при передне-задней рентгенографии выявляются редко, хотя на КТ-снимках высокого разрешения могут быть отмечены характерные признаки поражения легких [48]: гетерогенный

Фото. КТ-картина развития облитерирующего бронхолита: на аксиальных КТ-сканах в режиме «легочное окно» отмечается четко выраженная мозаичная пневматизация, на фоне которой визуализируются субсегментарные бронхи с утолщенными стенками



рисунок с участками пятнистого усиления воздушности, дилатации бронхов, пониженного ослабления или повышенной плотности – «мозаичная перфузия» (фото). Эти изменения не патогномоничны для ОБ, но они с высокой степенью достоверности указывают на это состояние. Степень нарушений, выявленных по данным КТ, может коррелировать с изменениями легочной функции. Биопсия с целью подтверждения диагноза ОБ показана в редких случаях, так как визуальные исследования достаточно чувствительны [12, 49].

Отсутствие прямых данных, указывающих на воспаление мелких дыхательных путей, приводящее к ОБ, наводит на мысль об аллореактивности донорских Т-хелперов, повреждающих эпителиальные клетки дистальных дыхательных путей [48]. Группа высокого риска развития ОБ – пациенты, получающие агрессивную терапию в связи с хронической РТПХ или подвергавшиеся специфическим режимам кондиционирования с применением бусульфана и облучения [46, 50].

Основное направление терапии посттрансплантационного ОБ – иммуносупрессия. У небольшого числа пациентов функцию легких позволили улучшить ингибиторы кальциневрина и моноклональные антитела к TNF- α . Показан положительный эффект азитромицина [51–54]. Доказана эффективность терапии высокими дозами кортикостероидов [55]. Зафиксировано улучшение показателей ОФВ1 при использовании монтелукаста в сочетании с невысокими дозами кортикостероидов, что позволяет снизить токсичность, связанную с продолжительным приемом высокодозных кортикостероидов [56].

Облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией отличается от ОБ в основном данными лучевой диагностики, а также своим ответом на проводимую терапию. Гистологическая картина представлена организуемой соединительной тканью в бронхиолах и альвеолярных протоках [57]. Сочетанное воспаление может быть различной степени тяжести – от слабой до умеренной, но пролиферативный бронхолит проявляется очаговыми инфильтратами на рентгенограммах грудной клетки и рестрикцией, по данным ФВД [12]. На КТ выявляется мелкосетчатый рисунок интерстиция с очагами консолидации в легких. В отличие от многих других посттрансплантационных осложнений при ОБОП часто наступает улучшение на фоне стероидной терапии.

Однако важно исключать другие осложнения после аллогенной ТГСК, в частности инфекции, которые могут приводить к развитию схожих симптомов и легочных радиологических изменений. По этой причине для выявления потенциальных

инфекционных агентов, а также установления гистопатологических изменений в легких часто требуется проведение бронхоскопии с БАЛ, а также открытой биопсии легких [49]. Если, несмотря на проведенные исследования (бронхоскопия и/или открытая биопсия легких), диагноз остается неясным, дифференциальная диагностика БО и ОБОП строится на результатах кортикостероидной терапии (табл.).

Таблица Дифференциально-диагностические признаки облитерирующего бронхиолита (ОБ) и облитерирующего бронхиолита с организуемой пневмонией (ОБОП)	
Диагностические признаки ОБ	Диагностические признаки ОБОП
Диспноэ	Лихорадка
Крепитация	Хрипы
-	Повышение концентрации С-реактивного белка и числа нейтрофилов
Обструкция	Рестрикция
По данным КТ: «ловушки воздуха», мозаицизм, бронхоэктазы, утолщение стенок бронхов	По данным КТ: участки консолидации, «матовое стекло», мелкие очаги

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) проявляется рестрикцией. Типичное течение бессимптомно. По результатам функциональных легочных проб в посттрансплантационном периоде выявляется снижение жизненной емкости и/или их диффузной способности по монооксиду углерода [58]. Причиной таких изменений может быть СИП, а их появлению в показаниях функциональных легочных тестов способствуют лучевая и химиотерапия, инфекционный пневмонит и ОБОП. Попытки определить факторы риска ИБЛ не выявили каких-либо сопутствующих факторов, которые могли бы влиять на подобные функциональные изменения. Не ясно, является ли это состояние схожим с синдромом поздней легочной токсичности, описанным у взрослых пациентов [59]. К клиническому улучшению могут приводить стероиды [59]. Необходимо проводить полное диагностическое обследование с целью исключения схожих патологических состояний.

Пневмофиброз может сформироваться как необратимый исход вышеперечисленных состояний и считается проявлением поздней токсичности тотального облучения тела, химиотерапии во время кондиционирования перед аллогенной ТГСК или результатом поражения легких вследствие вирусной инфекции или острой РТПХ [60].

ВЫВОДЫ

Успешность результатов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток до сих пор снижается за счет высокой частоты легочных осложнений. Ни один из применявшихся ранее препаратов не привел к существенному снижению частоты легочных осложнений, ассоциируемых с РТПХ. Для снижения частоты легочных осложнений после аллогенной ТГСК крайне важно повышенное внимание к возможным факторам риска.

Многообещающие данные появляются при изучении переносимости различных режимов кондиционирования, новых источников стволовых клеток, а также препаратов для предотвращения хронической РТПХ [61–63]. Решающее значение для снижения заболеваемости и смертности, связанной с аллогенной ТГСК, имеют тщательное обследование пациентов, использование щадящих режимов кондиционирования, ранняя диагностика и лечение осложнений, совершенствование лечения и профилактики РТПХ, уменьшение времени восстановления костного мозга. Для ранней диагностики и надлежащей терапии легочных осложнений после аллогенной ТГСК требуется проведение функционального мониторинга органов дыхания с учетом факторов риска.

Литература

- Hollingsworth C., Frush D., Kurtzburg J., Vinod P. Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation and the Role of Imaging. *Radiology* 2008; 248: 348–65.
- Horowitz M. Uses and growth of hematopoietic cell transplantation. In: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 2008. p. 15–21.
- Fazekas T., Attarbaschi A., Lawitschka A., Seidel M., Pötschger U., et al. Lethal pulmonary complications after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 115–9.
- Miano M., Faraci M., Dini G., Bordigoni P. Early complications following haematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 39–42.
- Lee J., Kang H., Park J., Shin H., Ahn H. Early pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients: association with cytomegalovirus infection. *Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 545–51.
- Bacigalupo A., Chien J., Barisione G., Pavletic S. Late pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: diagnosis, monitoring, prevention, and treatment. *Semin Hematol* 2012; 49: 15–24.
- Afessa B., Litzow M., Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in

- hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 425–34.
8. *Michelson P., Goyal R., Kurland G.* Pulmonary complications of haematopoietic cell transplantation in children. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 46–61.
 9. *Soubani A., Pandya C.* The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2010; 3: 143–57.
 10. *Chien J., Madtes D., Clark J.* Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 429–35.
 11. *Parimon T., Madtes D., Au D., Clark J., Chien J.* Pretransplant lung function, respiratory failure, and mortality after stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 384–90.
 12. *Yen K., Lee A., Krowka M., Burger C.* Pulmonary complications in bone marrow transplantation: a practical approach to diagnosis and treatment. *Clin Chest Med* 2004; 25: 189–201.
 13. *Kotloff R., Ahya V., Crawford S.* Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir & Crit Care Med* 2004; 170: 22–48.
 14. *Siddiqui A., Ahmed S.* Pulmonary manifestations of sickle cell disease. *Postgrad Med J* 2003; 79: 384–90.
 15. *Gladwin M., Sachdev V., Jison M., et al.* Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease [see comment]. *N Engl J Med* 2004; 350: 886–95.
 16. *Robertson M., Larson R.* Recurrent fungal pneumonias in patients with acute nonlymphocytic leukemia undergoing multiple courses of intensive chemotherapy. *Am J Med* 1988; 84: 233–9.
 17. *Rousey S., Russler S., Gottlieb M., Ash R.* Low-dose Amphotericin B prophylaxis against invasive *Aspergillus* infections in allogeneic marrow transplantation. *Am J Med* 1991; 91: 484–92.
 18. *Hoover M., Morgan E., Kletzel M.* Prior fungal infection is not a contraindication to bone marrow transplant in patients with acute leukemia. *Med & Pediatr Oncol* 1997; 28: 268–73.
 19. *Wang J., Yao M., Tang J., et al.* Prior invasive fungal infection is not a contraindication for subsequent allogeneic bone marrow transplantation in adult patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4000–1.
 20. *Limper A.* Chemotherapy-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 53–64.
 21. *Adamson I.* Drug-induced pulmonary fibrosis. *Environ Health Perspect* 1984; 55: 25–36.
 22. *Abratt R., Morgan G., Silvestri G., Willcox P.* Pulmonary complications of radiation therapy. *Clin Chest Med* 2004; 25: 167–77.
 23. *Rao K., Amrolia P., Jones A., et al.* Improved survival after unrelated donor bone marrow transplantation in children with primary immunodeficiency using a reduced-intensity conditioning regimen. *Blood* 2005; 105: 879–85.
 24. *Griese M., Rampf U., Hofmann D., et al.* Pulmonary complications after bone marrow transplantation in children: twenty-four years of experience in a single pediatric center. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 393–401.
 25. *Khurshid I., Anderson L.* Non-infectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Postgrad Med J* 2002; 78: 257–62.
 26. *Cahill R., Spitzer T., Mazumder A.* Marrow engraftment and clinical manifestations of capillary leak syndrome. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 177–84.
 27. *Ravenel J., Scalzetti E., Zamkoff K.* Chest radiographic features of engraftment syndrome. *J Thorac Imaging* 2000; 15: 56–60.
 28. *Metcalf J., Rennard S., Reed E., et al.* Corticosteroids as adjunctive therapy for diffuse alveolar hemorrhage associated with bone marrow transplantation. *Am J Med* 1994; 96: 327–34.
 29. *Heggen J., West C., Olson E., et al.* Diffuse alveolar hemorrhage in pediatric hematopoietic cell transplant patients. *Pediatrics* 2002; 109: 965–71.
 30. *Agusti C., Ramirez J., Picado C., et al.* Diffuse alveolar hemorrhage in allogeneic bone marrow transplantation. A post-mortem study. *Am J Respir & Crit Care Med* 1995; 151: 1006–10.
 31. *Troussard X., Bernaudin J., Cordonnier C., et al.* Pulmonary venoocclusive disease after bone marrow transplantation. *Thorax* 1984; 39: 956–7.
 32. *Trobaugh-Lotrario A., Greffe B., Deterding R., et al.* Pulmonary venoocclusive disease after autologous bone marrow transplant in a child with stage IV neuroblastoma: case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 405–9.
 33. *Wingard J., Mellits E., Jones R., et al.* Association of hepatic venoocclusive disease with interstitial pneumonitis in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 685–9.
 34. *Coppell J., Brown S., Perry D.* Veno-occlusive disease: cytokines, genetics, and haemostasis. *Blood Rev* 2003; 17: 63–70.
 35. *Mor E., Pappo O., Bar-Nathan N., et al.* Defibrotide for the treatment of veno-occlusive disease after liver transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 1237–40.
 36. *Zhu K., Hu J., Zhang T., Chen J., Zhong J., Lu Y.* Incidence, risks, and outcome of idiopathic pneumonia syndrome early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2008; 81: 461–6.
 37. *Panoskaltis-Mortari A., Griese M., Madtes D., Belperio J., Haddad I., Folz R., Cooke K.* An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1262–79.
 38. *Fukuda T., Hackman R., Guthrie K., Sandmaier B., Boeckh M., Maris M., Maloney D., Deeg H., Martin P., Storb R., et al.* Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after

- nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102: 2777–85.
39. Shankar G., Cohen D. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation: the role of pre-transplant radiation conditioning and local cytokine dysregulation in promoting lung inflammation and fibrosis. *Int J Exp Pathol* 2001; 82: 101–13.
 40. Keates-Baleeiro J., Moore P., Koyama T., Manes B., Calder C., Frangoul H. Incidence and outcome of idiopathic pneumonia syndrome in pediatric stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 285–9.
 41. Sakaguchi H., Takahashi Y., Watanabe N., Doisaki S., Muramatsu H., Hama A., Shimada A., Yagasaki H., Kudo K., Kojima S. Incidence, clinical features, and risk factors of idiopathic pneumonia syndrome following hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 780–4.
 42. Watkins T., Chien J., Crawford S. Graft versus host-associated pulmonary disease and other idiopathic pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplant. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 482–9.
 43. Au B., Au M., Chien J. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 1072–88.
 44. Dudek A., Mahaseth H., DeFor T., Weisdorf D. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 657–66.
 45. Kurland G., Michelson P. Bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 193–208.
 46. Santo Tomas L., Loberiza F., Klein J., et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *Chest* 2005; 128: 153–61.
 47. Ueda K., Watadani T., Maeda E., Ota S., Kataoka K., Seo S., Kumano K., Hangaishi A., et al. Outcome and treatment of late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 1719–27.
 48. Marras T., Chan C. Obliterative bronchiolitis complicating bone marrow transplantation. *Semin Respir and Crit Care Med* 2003; 24: 531–42.
 49. Hayes-Jordan A., Benaim E., Richardson S., et al. Open lung biopsy in pediatric bone marrow transplant patients. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 446–52.
 50. Patriarca F., Poletti V., Costabel U., Battista M., Sperotto A., Medeot M., Toffoletti E., Fanin R. Clinical presentation, outcome and risk factors of late-onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation. *Curr Stem Cell Res Ther* 2009; 4: 161–7.
 51. Lemonnier F., Dhedin N., Catherinot E., Tcherakian C., Neveu H., Suarez F., Becquemin M., et al. Bronchiolitis obliterans postallogeneic stem cell transplantation: what is new? *Rev Pneumol Clin* 2011; 67: 258–66.
 52. Sanchez J., Torres A., Serrano J., et al. Long-term follow-up of immunosuppressive treatment for obstructive airways disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 403–8.
 53. Fullmer J., Fan L., Dishop M., et al. Successful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient with tumor necrosis factor-alpha blockade. *Pediatrics* 2005; 116: 767–70.
 54. Khalid M., Al Saghir A., Saleemi S., et al. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study [see comment]. *Eur Respir J* 2005; 25: 490–3.
 55. Ratjen F., Rjabko O., Kremens B. High-dose corticosteroid therapy for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 135–8.
 56. Norman B., Jacobsohn D., Williams K., Au B., Au M., Lee S., Moravec C., Chien J. Fluticasone, azithromycin and montelukast therapy in reducing corticosteroid exposure in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: a case series of eight patients. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 1369–73.
 57. Lynch D., Travis W., Muller N., et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiol* 2005; 236: 10–21.
 58. Marras T., Chan C.K., Lipton J.H., et al. Long-term pulmonary function abnormalities and survival after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 509–17.
 59. Wilczynski S., Erasmus J., Petros W., et al. Delayed pulmonary toxicity syndrome following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer. *Am J Respir & Crit Care Med* 1998; 157: 565–73.
 60. Wolff D., Reichenberger F., Steiner B., Kahl C., Leithäuser M., Skibbe T., Friedrich T., Terpe H., Helbig W., Freund M. Progressive interstitial fibrosis of the lung in sclerodermoid chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 357–60.
 61. Iwasaki T. Recent advances in the treatment of graft-versus-host disease. *Clin* 2004; 2: 243–52.
 62. Blazar B., Murphy W. Bone marrow transplantation and approaches to avoid graft-versus-host disease (GVHD). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; 360: 1747–67.
 63. Vermynen C. Hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease. *Blood Rev* 2003; 17: 163–6.